



(11) Numéro de publication : **0 556 110 A1**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **93400318.7**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> : **A61K 9/51, A61K 9/16**

(22) Date de dépôt : **09.02.93**

(30) Priorité : **10.02.92 FR 9201458**

(43) Date de publication de la demande :  
**18.08.93 Bulletin 93/33**

(84) Etats contractants désignés :  
**BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL  
PT SE**

(71) Demandeur : **EXSYMOL S.A.M.**  
**2 Boulevard Charles III**  
**MC-98000 Monaco (MC)**

(72) Inventeur : **Franco, André**  
**9, avenue Laurenti**  
**F-06500 Menton (FR)**  
Inventeur : **Gueyne, Jean**  
**44, boulevard d'Italie**  
**MC-98000 Monaco (MC)**  
Inventeur : **Nicolay, Jean-François**  
**Résidence "Les Cèdres", Val de Gorbio**  
**F-06500 Menton (FR)**  
Inventeur : **Seguin, Marie-Christine**  
**44, boulevard d'Italie**  
**MC-98000 Monaco (MC)**

(74) Mandataire : **Kedinger, Jean-Paul et al**  
**c/o Cabinet Malémont 42, avenue du Président**  
**Wilson**  
**F-75116 Paris (FR)**

(54) Vecteur pour principe(s) actif(s) thérapeutique(s) ou cosmétique(s) à usage externe et composition thérapeutique ou cosmétique comprenant un tel vecteur.

(57) Vecteur pour au moins un principe actif thérapeutique ou cosmétique à appliquer en surface par voie topique pour une action locale, sur la peau, les phanères, la conjonctive, la cornée, le conduit auditif ou les muqueuses nasales, buccales, gingivales, pharyngées ou vaginales, ce vecteur étant du type polymère particulaire, poreux, biocompatible et doué de propriétés d'adsorption réversibles ou non dudit principe actif, caractérisé en ce qu'il comprend des molécules biocompatibles greffées à la surface dudit polymère particulaire, ces molécules présentant une affinité physique et/ou chimique pour la surface d'application et s'opposant à la migration dudit vecteur à travers cette surface.

**EP 0 556 110 A1**

La présente invention a pour objet un vecteur pour au moins un principe actif thérapeutique ou cosmétique, à appliquer en surface par voie topique pour une action locale, sur la peau, les phanères, la conjonctive, la cornée, le conduit auditif ou les muqueuses nasales, buccales, gingivales, pharyngées ou vaginales, ce vecteur étant du type polymère particulaire, poreux, biocompatible et doué de propriétés d'adsorption réversible ou non dudit principe actif. Elle a également pour objet une composition thérapeutique ou cosmétique comprenant un tel vecteur.

On connaît déjà des compositions de ce type et notamment des collyres dans lesquels le vecteur est constitué par un polymère particulaire possédant des propriétés intrinsèques de bioadhésivité oculaire, favorisant sa rétention au niveau de la surface oculaire. Toutefois, la durée de rétention reste insuffisante en pratique ; il s'ensuit que le temps de contact du principe actif avec l'oeil reste limité, ce qui se traduit par une durée d'action et une biodisponibilité insuffisantes du principe actif et, partant, par une efficacité thérapeutique non satisfaisante.

La présente invention vise à remédier à cet inconvénient et, pour ce faire, elle propose un vecteur du type spécifié en introduction, qui se caractérise en ce qu'il comprend des molécules biocompatibles greffées à la surface dudit polymère particulaire, ces molécules présentant une affinité physique et/ou chimique pour la surface d'application et s'opposant à la migration dudit vecteur à travers cette surface, étant précisé que tout ou partie de ces molécules greffées peuvent en elles-mêmes être douées d'une activité thérapeutique ou cosmétique.

On comprendra que du fait de la présence de telles molécules sur le polymère particulaire, il en résultera une liaison réversible ou non du vecteur à la surface d'application, qui s'opposera à une élimination prématurée du vecteur sous l'effet des fluides biologiques ou, dans le cas d'un principe actif cosmétique, sous l'effet des agressions extérieures auxquelles ladite surface peut être soumise. Il s'ensuivra une prolongation du temps de rétention de ce vecteur sur ou au voisinage immédiat de la surface d'application et par conséquent une augmentation de la durée de contact du principe actif progressivement libéré par le polymère particulaire, avec ladite surface, ce qui contribuera à une meilleure biodisponibilité de ces principes actifs au niveau de cette surface.

On précisera que le greffage des molécules biocompatibles à la surface du polymère particulaire est un greffage par liaisons covalentes.

En outre, il entre également dans le cadre de la présente invention des vecteurs comprenant un polymère particulaire sur la surface duquel sont greffés à la fois des molécules présentant une affinité physique et/ou chimique pour la surface d'application et des molécules présentant une affinité physique et/ou chimique pour le principe actif. Dans ce cas, on observera une libération prolongée ou retardée des principes actifs, ce qui assure une diffusion régulière et prolongée de ces derniers au niveau de la surface d'application et, partant, contribue à l'obtention d'une biodisponibilité accrue desdits principes actifs. On assistera alors à un cumul de cet effet avec l'effet de prolongation du temps de rétention du vecteur sur ou au voisinage immédiat de la surface d'application et donc à une biodisponibilité encore accrue.

Le polymère particulaire entrant dans la constitution du vecteur selon l'invention peut être de toute nature pour autant qu'il possède les caractéristiques énumérées ci-avant et qu'il puisse être le siège d'un greffage de molécules biocompatibles. Il s'agira notamment de polymères ou copolymères comportant des fonctions OH, COOH, ester, NH<sub>2</sub>, époxyde ou CO-NH-CH<sub>2</sub>-OH. A ce titre, on citera par exemple les polymères de monomères tels que l'acide acrylique, l'acide méthacrylique, l'acide cyanoacrylique, l'acide cyanométhacrylique, un acrylate d'alkyle, un méthacrylate d'alkyle, un cyanoacrylate d'alkyle ou un cyanométhacrylate d'alkyle ; les copolymères de ces monomères avec un comonomère tel que le styrène ; et les polysaccharides tels que la cellulose et ses dérivés comme l'hydroxy cellulose et la carboxyméthyl-cellulose. Toutefois, préférence est donnée à la silice et aux polysiloxanes réticulés, qui présentent à leur surface des groupes silanolates (Si-OH) réactifs constituant des sites pour le greffage aptes à entrer en réaction avec de nombreuses molécules biocompatibles ; l'un des avantages de ce type de polymères réside dans leur parfaite inertie, tant sur le plan de la compatibilité avec les tissus vivants, qu'au niveau des mécanismes hydrolytiques qui peuvent avoir lieu au contact des fluides biologiques.

Par ailleurs, le polymère particulaire est de préférence sous la forme de nanoparticules dont la dimension est avantageusement comprise entre 10 et 500 nanomètres.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, les molécules greffées sont constituées par des polymères biocompatibles hydrophiles. Ceux-ci présentent, en raison de leur caractère polaire, une affinité physique avec les tissus qui se traduit par des propriétés de bioadhésivité à l'égard de ces derniers ; de telles propriétés favorisent la rétention de ces polymères et donc celle du vecteur, au voisinage immédiat de tissu ou de l'organe cible à traiter.

Ces molécules sont notamment constituées par des éthers de cellulose tels que la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose, par des dérivés polyvinyliques tels que la polyvidone

et l'alcool polyvinylique ou par du dextran.

Selon un second mode de réalisation de l'invention, les molécules greffées sont constituées par des molécules mucomimétiques telles que les mucopolysaccharides acides. En raison de la forte analogie structurale de ce type de molécules avec certains tissus notamment les muqueuses, les vecteurs comportant de telles molécules greffées présentent une bonne affinité pour ces tissus avec pour conséquence une durée de rétention accrue au niveau de ces derniers. De plus, les molécules de ce type sont fortement hydrophiles, ce qui permet d'obtenir une excellente hydratation du tissu (tissus oculaires par exemple) ; le mouillage (de la surface oculaire par exemple) qui en résulte assure par ailleurs un meilleur contact entre les principes actifs et ledit tissu (épithélium cornéen par exemple).

A titre de mucopolysaccharides, on citera plus particulièrement la sulfate chondroïtine C, l'hyaluronate de sodium et l'acide hyaluronique.

Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, les molécules greffées sont celles comportant un groupement ayant une affinité pour la surface d'application, et notamment une affinité protéique. Il peut notamment s'agir d'un groupement glycidyle, un groupement thiol (SH) libre ou protégé, un groupement isothiocyanate, un groupement aromatique ou un groupement disulfure activé.

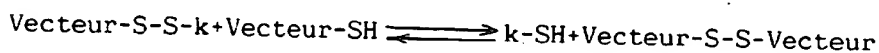
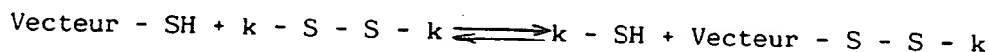
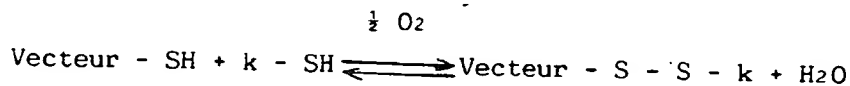
A titre de molécules comportant un groupement glycidyle, on peut citer les composés du type (glycidoxalkyl) trialkoxysilane tels que le (3-glycidoxypopyl)triméthoxysilane.

A titre de groupement SH protégé, on préfère un groupement du type sel de Bünte (-S-SO<sub>3</sub>M où M est un métal alcalin) ; des molécules du type sel de Bünte préférés sont constitués par les alkylthiosulfates de métal alcalin.

Les groupements susmentionnés présentent une affinité reconnue pour les protéines, celle-ci se traduisant généralement par la formation d'une liaison réversible avec les sites nucléophiles (NH<sub>2</sub>, SH ou COOH) des protéines, avec pour résultat une rétention accrue du vecteur sur la surface d'application.

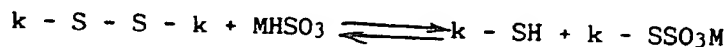
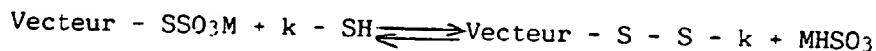
Ainsi, certains tissus contiennent des protéines riches en cystéine, un amino-acide porteur d'un groupe thiol qui leur confère la capacité de s'associer entre elles avec formation de ponts disulfure ; c'est le cas de la peau et des phanères qui contiennent des kératines (k-SH ou k-S-S-k).

Lorsque le vecteur selon l'invention comprenant un groupement thiol libre est amené en présence de ce type de tissus, on assistera en milieu neutre ou faiblement acide et en présence d'oxygène, conditions correspondant sensiblement aux conditions physiologiques, à une réaction entre les groupements thiol libres du vecteur et les groupes thiol libres de ces tissus ou les entités k-S-S-k susmentionnées, avec formation de ponts disulfure. Ce type de réaction est schématisé ci-après pour la kératine :



Il est à noter que toutes ces transformations sont en équilibre thermodynamique les unes avec les autres, mais que compte tenu de la nature polythiol du vecteur selon l'invention, le contrôle thermodynamique est en faveur de la formation de disulfures mixtes Vecteur - S - S - k.

De la même manière, les fonctions -SSO<sub>3</sub>M du vecteur de l'invention sont aptes à réagir, dans les conditions de pH ci-dessus, avec les groupes thiol libres des tissus ou avec les entités k-S-S-k ; pour la kératine, cette réaction peut se schématiser comme suit :



Cette dernière réaction est favorisée par des pH acides ou neutres. Si elle a lieu, elle ne peut que favoriser l'interaction vecteur - kératine dans la mesure où elle contribue à créer des entités k - SH plus réactives que les entités k - S - S - k.

La mise en oeuvre des molécules greffées à fonctions thiol libres ou protégées permet donc une interaction de nature chimique entre le vecteur et la surface sur laquelle ce dernier est appliqué, interaction assurant une prolongation du temps de rétention du vecteur, et donc des principes actifs, au voisinage immédiat de ladite surface.

5 La présente invention s'étend par ailleurs aux compositions thérapeutiques ou cosmétiques destinées à être appliquées en surface par voie topique, comprenant un véhicule physiologiquement acceptable dans lequel est dispersé au moins un vecteur tel que décrit ci-dessus dont tout ou partie des molécules biocompatibles greffées possèdent en elles-mêmes une activité thérapeutique ou cosmétique et éventuellement au moins un principe actif à effet thérapeutique ou cosmétique adsorbé sur le polymère particulaire dudit vecteur.

10 Dans de telles compositions, lesdites molécules greffées possédant une activité thérapeutique ou cosmétique peuvent par exemple être celles habituellement utilisées en ophtalmologie pour suppléer à l'insuffisance de la sécrétion lacrymale ou restaurer le film lacrymal (éthers de cellulose, dérivés polyvinyliques ou polysaccharides) et dans ce cas lesdites compositions seront bien entendu à visée ophtalmologique.

15 La présente invention s'étend en outre aux compositions thérapeutiques ou cosmétiques destinées à être appliquées en surface par voie topique, comprenant un véhicule physiologiquement acceptable dans lequel est dispersé au moins un vecteur tel que décrit ci-dessus dont les molécules greffées n'ont pas d'activité thérapeutique ou cosmétique en elles-mêmes, et au moins un principe actif à effet thérapeutique ou cosmétique adsorbé sur le polymère particulaire dudit vecteur.

20 On peut envisager des principes actifs les plus divers, le vecteur selon l'invention ayant été conçu de manière à offrir un maximum de souplesse dans la mesure où il est possible de jouer sur la nature du polymère particulaire et des molécules greffées. La condition essentielle est que ces principes actifs puissent être adsorbés sur le polymère particulaire. A titre d'exemples de principes actifs on citera par exemple les silanols, les antioxydants (acide ascorbique et N-acétyl cystéine par exemple), les antibiotiques (pénicilline G, sulfate d'amikacine par exemple), les anti-inflammatoires etc...

25 La quantité de principe actif adsorbé sur le polymère particulaire varie largement suivant la nature du principe actif et de son affinité vis-à-vis du polymère et éventuellement des molécules biocompatibles greffées sur ce dernier. Elle pourra par exemple constituer 0,05 à 20 % en poids du vecteur.

Quant au vecteur, il pourra habituellement représenter 0,1 à 40 % en poids de la composition.

30 Le véhicule physiologiquement acceptable est choisi pour assurer une dispersion stable du vecteur, ce qui signifie notamment qu'il ne doit pas être dissolvant de ce vecteur. Il pourra s'agir notamment de l'eau ou d'un liquide organique tel qu'un alcool, polyol comme le glycol ou la glycérine, un éther ou un ester de polyol, notamment un corps gras-, en particulier une huile végétale ou animale.

35 La proportion de ce véhicule ou sein de la composition pourra varier dans de larges limites pour autant qu'elle soit suffisante pour assurer la dispersion du vecteur. En pratique, cette proportion sera généralement de 20 à 99,6 % suivant la nature du véhicule.

Selon la nature du principe actif mis en oeuvre et des molécules greffées quand ces dernières présentent en elles-mêmes une activité physiologique ou cosmétique, les compositions trouvent leur application dans les domaines les plus divers (dermatologie, cosmétologie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie et gynécologie).

40 La préparation du vecteur selon l'invention, bien que variable suivant la nature du polymère particulaire et des molécules biocompatibles greffées sur ce dernier, comporte généralement une phase de production du polymère particulaire, une phase de greffage sur ce polymère desdites molécules biocompatibles ou de précurseurs de ces dernières, suivie le cas échéant d'une phase de transformation de ces précurseurs en lesdites molécules biocompatibles.

45 Le principe de fabrication du polymère particulaire notamment sous forme de nanoparticules repose sur la mise en émulsion d'un monomère dans un milieu adéquat (par exemple eau dans le cas des monomères du type cyanoacrylate d'alkyle ou méthacrylate), suivie de la polymérisation, ce qui conduit à une suspension des nanoparticules dans ledit milieu. Cette technique étant bien connue de l'homme de métier, elle n'appelle pas de développements particuliers.

50 Dans le cas où le polymère particulaire est constitué par de la silice, par exemple sous forme nanoparticulaire, il peut être obtenu par hydrolyse d'un tétraalkoxysilane  $[\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4]$  par exemple dans un mélange solvant eau-ammoniaque-alcool, ce qui libère l'acide silicique, suivie de la polymérisation de ce dernier dans ce même mélange solvant. Toutes informations utiles au sujet de cette synthèse bien connue sont disponibles dans J. Colloid Interface Sci. 81, 354 (1981) et J. Colloid Interface Sci. 26, 62 (1968).

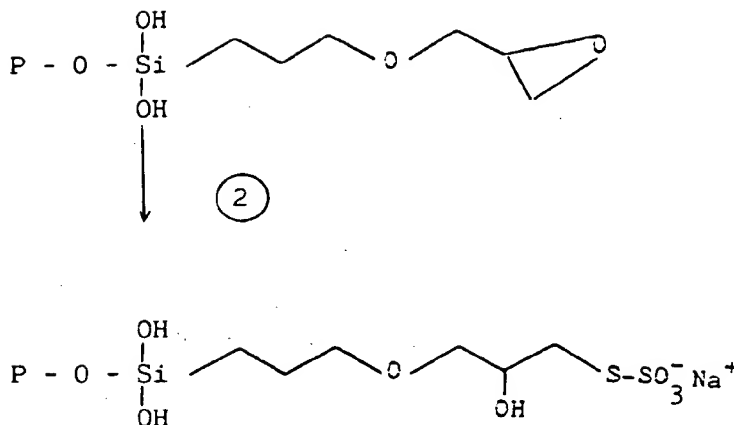
55 On ajoutera que le polymère particulaire devra pour sa part présenter des sites de greffage. Ceux-ci pourront être présents sur le monomère de départ. Ils pourront également être générés en cours de la polymérisation du monomère ; c'est le cas de la silice ou des polysiloxanes qui présentent en surface de nombreux groupes silanols ( $\text{SiOH}$ ) réactifs qui jouent le rôle de sites de greffage.

5 Ces molécules devront présenter une fonction libre apte à réagir avec tout ou partie des sites de greffage présents à la surface du polymère particulaire. si en plus de cette fonction libre lesdites molécules comportent par ailleurs un groupement fonctionnel susceptible de réagir avec les sites du polymère particulaire, alors soit la fonction libre desdites molécules est choisie pour présenter une réactivité avec les sites du polymère plus grande que celle du groupement fonctionnel, soit on opérera dans des conditions où ledit groupement fonctionnel ne participe pas à la réaction de greffage, soit ledit groupement fonctionnel est préalablement protégé puis déprotégé après la réaction de greffage.

Comme indiqué ci-dessus, au lieu de mettre en oeuvre directement les molécules biocompatibles, il est possible également de mettre en oeuvre des précurseurs de ces dernières. Ces précurseurs sont choisis pour 25 présenter deux fonctions distinctes de réactivité différente, seule l'une de ces fonctions étant capable de réagir avec les sites de greffage du polymère particulière, l'autre étant capable de réagir avec une entité chimique pour conduire à la formation de la molécule biocompatible.

Dans le cas où le (3-glycidioxypropyl)triméthoxysilane est mis en oeuvre à titre de précurseur et un thio-sulfate de sodium est mis en oeuvre à titre d'entité chimique, le schéma réactionnel est comme suit (P y sym-  
35 bolisant un polymère particulière comportant des sites de greffage -Si-OH) :





(1) : milieu aqueux alcoolique (eau - éthanol par exemple) acidifié par un acide tel que l'acide acétique ou une résine faiblement acide ; température modérée (40-50° C)

(2) : thiosulfate de sodium en milieu aqueux et maintien du pH à 6-8 par addition d'un acide tel que l'acide acétique.

L'invention est illustrée ci-après par un certain nombre d'exemples non limitatifs.

Exemple 1 : Préparation de nanoparticules de silice greffées par des molécules de (3-glycidoxypropyl)triméthoxysilane

A un mélange de 800 ml d'éthanol, 20 ml d'eau distillée et 34 g d'ammoniaque à 25 %, on ajoute goutte à goutte, en environ 20 minutes, 60 g de tétraéthoxysilane. Le milieu est ensuite porté à 40-50° C environ, sous agitation. L'ammoniaque et une partie de l'éthanol sont ensuite évaporés jusqu'à un volume de 400 ml environ.

On fait suivre par une addition de 400 ml d'eau et une acidification à pH ~ 3,5-6 par exemple par une résine faiblement acide (type DOWEX CCR-2, marque déposée).

On ajoute alors 25 g de (3-glycidoxypropyl)triméthoxysilane et on agite 2 heures à 40-50° C.

On élimine ensuite la résine par filtration et les nanoparticules greffées ainsi obtenues sont conservées dans le mélange éthanol : eau (50:50).

Exemple 2 : Préparation de nanoparticules de silice greffées par un sel de Bunte

On soumet à une évaporation 500 ml du mélange éthanol : eau : nanoparticules greffées obtenu à l'exemple 1, pour éliminer l'éthanol.

Le produit restant est porté à 30° C et son pH est ajusté à environ 7 par une base telle que NaOH diluée.

On ajoute alors sous agitation, par fractions successives, 13,6 g de thiosulfate de sodium, en maintenant le pH à 6-8 par adjonction éventuelle d'acide acétique.

Lorsque le pH est stabilisé, on dialyse le mélange réactionnel afin d'éliminer les sels d'acide acétique et l'excès de thiosulfate.

Exemple 3 : Préparation d'un collyre pour suppléance lacrymale

A un mélange de 800 ml d'éthanol, 20 ml d'eau distillée et 34 g d'ammoniaque à 25 %, on ajoute goutte à goutte, en environ 20 minutes, 60 g de tétraéthoxysilane. Le milieu est ensuite porté à 40-50° C environ, sous agitation. L'ammoniaque et une partie de l'éthanol sont ensuite évaporés jusqu'à un volume de 400 ml

environ.

On fait suivre par une addition de 400 ml d'eau et une acidification à pH ~ 3,5-6 par exemple par une résine faiblement acide (type DOWEX CCR-2, marque déposée).

Par ailleurs, dans 1 litre d'eau, on solubilise sous forte agitation, 1,5 g d'hyaluronate de sodium.

5 A la solution résultante, on ajoute successivement, éventuellement sous léger chauffage, 1, 2 g de p-hydroxybenzoate de méthyle sodé (agent conservateur), 0,3 g de p-hydroxybenzoate de propyle (agent conservateur) et 0,5 g du sel disodique de l'acide éthylènediamine tétraacétique.

On ajoute ensuite une quantité suffisante de la solution aqueuse éthanolique préalablement préparée, pour avoir 10 g de nanoparticules.

10 Le mélange obtenu est maintenu sous agitation pendant 15 minutes avant d'évaporer l'éthanol sous pression réduite.

La composition résultante est ensuite conditionnée en flacons stériles.

## 15 Revendications

1. Vecteur pour au moins un principe actif thérapeutique ou cosmétique à appliquer en surface par voie topique pour une action locale, sur la peau, les phanères, la conjonctive, la cornée, le conduit auditif ou les muqueuses nasales, buccales, gingivales, pharyngées ou vaginales, ce vecteur étant du type polymère particulaire, poreux, biocompatible et doué de propriétés d'adsorption réversibles ou non dudit principe actif, caractérisé en ce qu'il comprend des molécules biocompatibles greffées à la surface dudit polymère particulaire, ces molécules présentant une affinité physique et/ou chimique pour la surface d'application et s'opposant à la migration dudit vecteur à travers cette surface.
- 25 2. Vecteur selon la revendication 1, caractérisé en ce que tout ou partie des molécules greffées sont douées d'une activité thérapeutique ou cosmétique.
3. Vecteur selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le polymère particulaire est constitué par de la silice ou un polysiloxane réticulé.
- 30 4. Vecteur selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le polymère particulaire est constitué par des nanoparticules.
5. Vecteur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les molécules greffées sont constituées par des polymères biocompatibles hydrophiles.
- 35 6. Vecteur selon la revendication 5, caractérisé en ce que les polymères biocompatibles hydrophiles sont choisis parmi les éthers de cellulose, les dérivés polyvinyliques et le dextran.
7. Vecteur selon l'une des revendication 1 à 4, caractérisé en ce que les molécules greffées sont constituées par des molécules mucomimétiques.
- 40 8. Vecteur selon la revendication 7, caractérisé en ce que les molécules mucomimétiques sont des mucopolysaccharides acides.
9. Vecteur selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les molécules greffées sont des molécules comportant un groupement glycidyle, un groupement thiol (SH) libre ou protégé, un groupement isothiocyanate, un groupement aromatique ou un groupement disulfure activé.
- 45 10. Vecteur selon la revendication 9, caractérisé en ce que les molécules greffées sont choisies parmi les (glycidoxyalkyl) trialkoxysilanes et les molécules du type sels de Bunte.
- 50 11. Procédé de fabrication d'un vecteur selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend le greffage de molécules biocompatibles présentant une affinité physique et/ou chimique pour la surface sur laquelle ledit vecteur est destiné à être appliqué et comportant une fonction réactive, à la surface d'un polymère particulaire poreux, biocompatible et doué de propriétés d'adsorption réversible ou non de principe actif, ce polymère comportant des sites de greffage aptes à entrer réaction avec ladite fonction réactive des molécules biocompatibles.
- 55

- 5
12. Composition thérapeutique ou cosmétique destinée à être appliquée en surface par voie topique, caractérisée en ce qu'elle comprend un véhicule physiologiquement acceptable dans lequel est dispersé au moins un vecteur selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dont tout ou partie des molécules biocompatibles greffées possèdent en elles-mêmes une activité thérapeutique ou cosmétique et éventuellement au moins un principe actif à effet thérapeutique ou cosmétique adsorbé sur le polymère particulaire dudit vecteur.
- 10
13. Composition thérapeutique ou cosmétique destinée à être appliquée en surface par voie topique, caractérisée en ce qu'elle comprend un véhicule physiologiquement acceptable dans lequel est dispersé au moins un vecteur selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dont les molécules greffées n'ont pas d'activité thérapeutique ou cosmétique en elles-mêmes, et au moins un principe actif à effet thérapeutique ou cosmétique adsorbé sur le polymère particulaire dudit vecteur.
- 15
14. Utilisation du vecteur selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour la fabrication d'une composition thérapeutique ou cosmétique à appliquer en surface par voie topique pour une action locale, sur la peau, les phanères, la conjonctive, la cornée, le conduit auditif ou les muqueuses nasales, buccales, gingivales, pharyngée ou vaginales.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55





Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 93 40 0318

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 409 690 (EXSYMOL S.A.) * revendications 1,4,10,13,14,18 * * page 2, ligne 23 - ligne 25 * * page 2, ligne 42 - ligne 44 * * page 3, ligne 5 - ligne 7 * * page 3, ligne 13 - ligne 19 * * page 3, ligne 55 - page 4, ligne 3 * * page 4, ligne 16 - ligne 27 * ---	1-5,7-8, 11-14	A61K9/51 A61K9/16
X	WO-A-8 807 365 (RANNEY DAVID) * revendications 1,4 * * page 4, ligne 11 - ligne 15 * * page 8, ligne 22 - ligne 23 * * page 11, ligne 27 - page 12, ligne 35 * ---	1,2,4, 57,8, 11-14	
X	FR-A-2 561 915 (LION CORP.) * revendications 1,6 * * page 4, ligne 7 - ligne 32 * ---	1,2,5-8, 11-14	
P,X	DATABASE WPIL Week 9246, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-295490 & JP-A-4 202 325 (TORAY IND. KK) * abrégé * ---	1-5,9-14	A61K
A	EP-A-0 313 867 (TH. GOLDSCHMIDT AG) * revendications 1,3 * -----	1,9,10	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 10 MAI 1993	Examinateur VENTURA AMAT A.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503.03.92 (P0402)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**